

## BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 845.274, Transf. n° 97 M N° 3.614 M

Classification internationale : A 61 k

**Compositions anhydres, stables de lactobacilles, levures, streptocoques et quelques autres espèces de bacilles et leur procédé de préparation.**

M. CARLO GIUSEPPE SIGURTA résidant en Italie.

Effectuée le 1<sup>er</sup> juillet 1963 à Paris.

Délivré par arrêté du 18 octobre 1965.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 47 de 1965.)

(Brevet résultant de la transformation de la demande de brevet,

P.V. n° 845.274, déposée le 26 novembre 1960, à 10<sup>h</sup> 45<sup>m</sup>.)

Il est connu que les lactobacilles, les streptocoques, les levures et quelques autres espèces de bacilles sont très efficaces comme agents prophylactiques et thérapeutiques dans certaines perturbations intestinales.

La présente invention a précisément pour objet des nouvelles compositions anhydres et stables de lactobacilles, levures, streptocoques et quelques espèces de bacilles de ce genre, ainsi que leur méthode de préparation.

On connaît aussi des présentations de lactobacilles, levures, streptocoques et quelques espèces de bacilles en cultures sous forme déshydratée, soit comme poudre à dissoudre avant l'administration, soit comme pilules ou capsules. Pour ces deux dernières formes, il est suggéré un contrôle sous vide en vue d'une meilleure conservation au stockage.

Il a été constaté que le dosage et en particulier les conditions physiques des cultures déshydratées, sont très importantes pour le maintien de leur activité thérapeutique.

C'est ainsi que la porosité extrême des cultures déshydratées, obtenues par séchage, arrosage ou autre, en améliore notablement la qualité et évite l'oxydation et la dissolution. Mais l'état sous forme de poudres, pilules ou capsules dans des récipients sous le vide (comme celui des antibiotiques) n'empêche pas toujours la destruction précoce de l'activité bio-chimique des espèces énumérées.

Le but de la présente invention consiste à mettre à la disposition de nouvelles et avantageuses préparations qui ne sont pas exposées à de telles détériorations. Ces préparations contiennent en suspensions solides très homogènes des cultures déshydratées dans un milieu sucré anhydre et dur. Ces préparations sont très agréables à absorber parce qu'elles ne diffèrent guère dans leur goût et leur aspect des meilleures sucres candis durs. En outre,

elles peuvent être comprimées et être revêtues de pellicules gastro-résistantes et entero-solubles.

Dans la réalisation du procédé de fabrication, n'importe quel sucre peut être utilisé. De bons résultats ont été obtenus avec le sucrose, le glucose et le « corn syrup ». Il y a avantage d'employer un mélange de sucres tels que le glucose et le sucrose pour l'amélioration de l'effet. Toutefois, certaines précautions sont à prendre pour préparer ces mélanges. Si le glucose est employé seul, le produit peut devenir hygroscopique, tandis que s'il y a trop de sucrose, la masse a tendance à se cristalliser. La cristallisation, lors de l'emploi de sucrose, peut être évitée au moyen d'un agent d'inversion par exemple l'acide tartrique, l'acide citrique, le bitartrate de potassium et autres.

Le sucre ou le mélange de sucres, sous forme de sirop, est alors réchauffé de 135° à 145 °C environ, mais on peut atteindre le résultat à une température même inférieure. Le chauffage peut avoir lieu à volonté dans l'azote ou sous le vide. Après que le réchauffage se soit poursuivi, de préférence sous vide jusqu'à élimination de la quantité d'eau voulue on laisse le sirop, concentré de sucre, se refroidir. La quantité d'eau subsistant dans le sirop de sucre peut être aisément déterminée par expérience. Sa valeur ne doit pas dépasser 1 %.

Après refroidissement du sirop de 110° à 100 °C, les cultures déshydratées sont incorporées par agitation, opération qui est prolongée jusqu'au moment où le sirop est devenu trop dense à cet effet. Un arôme peut être ajouté au mélange chaud en vue d'en améliorer le goût, par exemple, une huile aromatique, du beurre de rhum, de la vanille, de la coumarine, de l'extrait de malt ou autres.

Lorsque le refroidissement est arrivé au point que le mélange est devenu très visqueux, il peut être plastifié sous n'importe quelles formes et dimensions voulues.

Après le passage par la machine à façonner, on laisse les candis se refroidir jusqu'à la température ambiante à laquelle ils deviennent solides.

Les candis ainsi formés, sont enveloppés de cellophane et remplis dans des récipients sous vide. On peut aussi enrober les candis d'une pellicule de sucre ou d'un film gastro-résistant de copal sans paraffine (shellac), de phtalate d'acétate de cellulose, d'éthyle de cellulose et autres dans des solvants et plastifiants appropriés.

Les cultures de lactobacilles (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. brevis*, *L. buchnerii*, *L. fermenti*, *L. bulgaricus*, *L. bifidus*, *L. thermophilus*), de streptocoques (*S. lactis*, *S. cremoris*, *S. diacetylactis*, *S. faecalis*, *S. liquefaciens*, *S. zymogenes*, *S. durans*, *S. faecium*, *S. bovis*), de levures (*Streptomyces cerevisiae*, *S. fragilis*, *S. delbrückii*, *S. lactis*, *S. chevalieri*), et de bacilles (*Leuconostoc dextranicum* et *citrovorum*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Escherichia intermedium*) déshydratés moyennant des procédés appropriés, sont employés de préférence. Le lactose anhydre, le lait entier ou crème, en poudre (teneur d'humidité inférieure à 3,5 %) ou bien de l'extrait de malt peuvent être avantageusement ajoutés dans des proportions pouvant atteindre du 10 à 200 % en poids des cultures déshydratées.

Il est recommandé que toutes les opérations se fassent dans une ambiance stérile n'accusant pas plus que 25 % d'humidité relative et que toutes les matières employées soient préalablement stérilisées pour éviter toute contamination des cultures pures et déshydratées.

En outre, il est requis pour ces opérations du personnel stylé et équipé de manière à éviter toute altération de la pureté des cultures. Le procédé décrit, permet d'obtenir des candis ayant une teneur de germes allant de  $10^5$  à  $5.10^{10}$  par unité.

**Exemple 1.** — Environ 5 kg de sirop de glucose (teneur de substances solides 75 à 80), 6 kg de sucrose et 5 kg d'eau sont versés dans un réchauffeur à vapeur muni d'un agitateur. Le mélange est porté à une température de 135° à 145 °C et ensuite progressivement desséché sous vide, pour enlever l'eau résiduelle, puis refroidi à 110 °C. On verse dans la masse mise en agitation, 500 g de cultures déshydratées (teneur d'humidité inférieure à 3,5 %), 250 g de crème de lait en poudre, 50 g d'extrait de levure et un additif aromatique en quantité suffisante.

Le mélange est ensuite malaxé pour obtenir une dispersion homogène des éléments solides dans la pâte sucrée, et on laisse refroidir jusqu'à l'obtention consistante permettant l'introduction du mélange plastique dans une presse à candis. On obtient ainsi des candis de toutes formes et poids voulus, emballés comme tels ou revêtus d'une pellicule de sucre ou rendus entéro-résistants par un enrobage approprié.

**Exemple 2.** — Un sirop obtenu avec 9 kg de sucre, 4 kg d'eau distillée et 23 g de bitartrate de potassium est lentement réchauffé de 135° à 145 °C dans un réchauffeur à vapeur. Le sirop bouilli est desséché sous vide jusqu'à une teneur d'humidité inférieure à 1 %. Le mélange plastique est refroidi à 110 °C et on y verse 600 g de culture déshydratée, 250 g de crème de lait en poudre, 150 g de lactose et une substance aromatique en quantité suffisante.

La suite du procédé est le même que celui décrit dans l'exemple 1.

**Exemple 3.** — Le sirop de glucose (5 kg) qui contient pas moins que 75 % de substance solide est mis dans un réchauffeur à vapeur et chauffé de 135° à 145 °C. Le sirop est desséché sous vide et la teneur d'humidité est ramenée à moins que 1 %. On laisse refroidir le mélange plastique à 110 °C et on y verse 200 g de culture déshydratée, 200 g de lactose, 100 g d'extrait de malt et un aromatisant en quantité suffisante. Le reste du procédé est identique à celui de l'exemple 1.

**Exemple 4.** — Pour obtenir des pilules gastro-résistantes et entéro-solubles, on opère comme il suit.

On façonne des candis en forme de lentilles, d'un poids variant de 0,100 à 0,500 g, qui sont placés, après séchage, dans un récipient pour les enrober et où ils sont revêtus d'une solution de sucre de gomme arabique et en plus de méthyle-cellulose. Les pilules sont recouvertes d'une pellicule entérique selon les procédés connus. Des résultats très satisfaisants sont obtenus avec les compositions suivantes : isopropanol 10,500 kg, benzol 10,500 kg, phtalate d'acétate de cellulose 2,400 kg; diéthyle-phtalate 0,600 kg et colorant en quantité suffisante.

#### RÉSUMÉ

Compositions anhydres stables de lactobacilles, levures, streptocoques et quelques autres espèces de bacilles et leur procédé de préparations, caractérisé par :

1° La dispersion de cultures déshydratées avec de la crème de lait en poudre, du lactose, de l'extrait de malt, dans une masse de sucre substantiellement anhydre chaude, plastique; cette masse, après un refroidissement partiel, est façonnée en formes de candis durs contenant des germes de cultures déshydratées en quantité variant selon leur type et leur nombre de  $10^5$  à  $5.10^{10}$  par unité; la protection et la conservation de l'efficacité des activités thérapeutiques des cultures étant assurées;

2° Les cultures de lactobacilles sont de préférence du genre *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. brevis*, *L. buchnerii*, *L. fermenti*, *L. bulgaricus*, *L. bifidus*, *L. thermophilus* et autres;

3° Les cultures de streptocoques sont de préférence du genre *S. lactis*, *S. cremoris*, *S. diacetylactis*,

*S. faecalis*, *S. liquefaciens*, *S. zymogenes*, *S. durans*, *S. faecium*, *S. brevis* et autres;

4° Les levures sont de préférence du genre *Streptomyces* *S. Cerevisiae*, *S. fragilis*, *S. delbrückii*, *S. lactis*, *S. chevalieri* et autres;

5° Les autres bacilles sont de préférences du genre *Leuconostoc dextranicum* et *citrovorum*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Escherichia intermedium*, *E. freundii* et autres;

6° La masse sucrée consiste en du sucrose, du glucose ou du sirop de glucose ou encore d'un mélange de ces substances dans des proportions appropriées;

7° La masse sucrée est façonnée en candis durs avec au besoin, un enrobage;

8° Les candis affectent une forme de préférence lenticulaire;

9° L'enrobage peut être un revêtement entéro-résistant, une pellicule de sucre, de gélatine, de chocolat, d'une préparation citrique et autres produits aromatiques.

CARLO GIUSEPPE SIGURTA

Par procuration :

Eug. DIETSCH

---

#### AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Vidal*, 1962 : « *Orthobacter* », p. 1256 et « *Tétralactyl* », p. 1806.

Le présent avis a fait l'objet d'observations présentées par le titulaire.

